Effets du Belimumab sur les paramètres rénaux chez les patients avec une néphropathie lupique active en rechute ou nouvellement diagnostiqués

Jessica Mogoro*[1], Zahir Amoura[2], Hans-Joachim Anders[3], Brad H Rovin[4], Ming-Hui Zhao[5], Ana Malvar[6], Keiju Hiromura[7], Angela Jones-Leone[8], Tania Gonzalez Rivera[9], Jennifer Gilbride[9], Anuradha Madan[9], Yulia Green[10] and David A Roth[8]

[1]GSK, Rueil-Malmaison, France; [2]Centre National de référence pour le Lupus, Service de Médecine Interne 2, Institut E3M, Hôpital Pitié-Salpétrière, Paris, France; [3]Medizinische Klinik and Poliklinik IV, Klinikum der Universität München, Ludwig Maximilians University München, Munich, Germany; [4]The Ohio State University, Columbus, OH, USA; [5]Peking University First Hospital, Beijing, China; [6]Organizacion Medica de Investigacion, Buenos Aires, Argentina; [7]Department ofNephrology and Rheumatology, Gunma University Graduate School of Medicine, Maebashi, Japan; [8]GlaxoSmithKline, Collegeville, PA, USA; [9]GlaxoSmithKline, Stevenage, Hertfordshire, UK; [10]GlaxoSmithKline, GSK House, Brentford, Middlesex, UK

Contexte& Objectif

Justification

- La néphropathie lupique (NL) reste une cause substantielle de morbi-mortalité chez les patients atteints d'un lupus systémique[1](LS).
- Seuls 10 à 40 % des patients avec une NL atteignent une réponse rénale complète (CRR)[2] et 20 à 25 % vont rechuter dans les 3 à 5 ans avec un traitement standard[3,4].

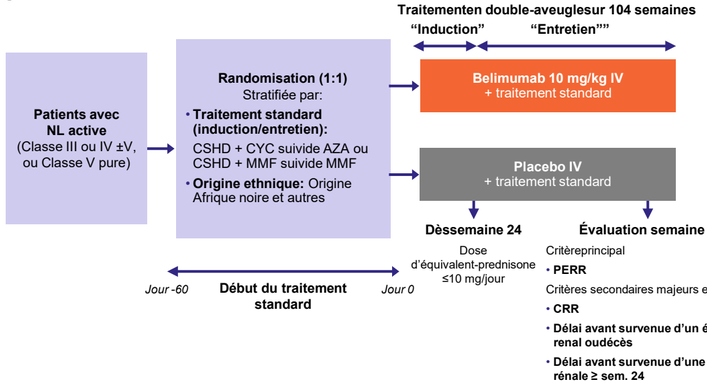
Objectif

- Comparer l'efficacité du belimumab *versus* placebo sur les paramètres rénaux chez lespatients NL en rechute* et nouvellement diagnostiqués† sous traitement standard.

*Deuxième rechute ou plus de NL active confirmée par une nouvelle biopsie ; †première poussée de NL (première biopsie rénale confirmant lediagnostic de NL).

Méthodes

Design de l'étude BLISS-LN[5]



Analyse post-hoc de la PERR, la CRR, du délai avant survenue d'un événement rénal ou décès, et du délai avant survenue d'une poussée rénale à partir de la semaine 24, chez les patients en rechute *versus* patients nouvellement diagnostiqués

PERR: définie comme uPCR≤0,7, DFGe <20% de la valeur avant la poussée rénale ou ≥60 ml/min/1,73 m^2; pas de traitement de secours.

CRR: définie comme uPCR<0,5, DFGe <10% de la valeur avant la poussée rénale ou ≥90 ml/min/1,73 m^2 ; pas de traitement de secours.

Délai avant survenue d'un événement rénal ou décès: défini comme le premier événement survenant après le jour 1 parmi l'un des éléments suivants: décès, IRCT, doublement de la créatinine sérique, augmentation de la protéinurie et/ou altération de la fonction rénale ou échec du traitement lié à la maladie rénale.

Délai avant survenue d'une poussée rénale: définie comme le premier événement survenant après la semaine 24 parmi l'un des éléments suivants: altération de la fonction rénale, augmentation de la protéinurie ou échec du traitement lié à la maladie rénale.

AZA = azathioprine; CRR = réponse rénale complète; CYC = cyclophosphamide; DFGe= debit de filtration glomérulaire estimé; IRCT = insuffisance rénale chronique terminale; CSHD = corticosteroïdesà haute dose; IV= intraveineux; NL = néphropathie lupique; MM F= mycophenolate mofetil; PERR (Primary Efficacy Renal Response) = réponse rénale primaire d'efficacité ; uPCR= rapport protéine/creatinine urinaire.

Résultats

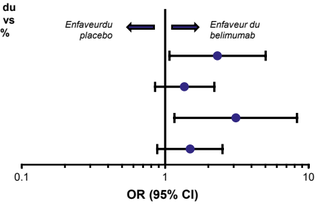
Tableau 1 : Caractéristiquesà baseline des patients

	Patients en rechuterénale		Patients nouvellement diagnostiqués	
	Placebo (n=75)	Belimumab 10 mg/kg IV (n=75)	Placebo (n=148)	Belimumab 10 mg/kg IV (n=148)
Femmes, n (%)	67 (89.3)	64 (85.3)	129 (87.2)	133 (89.9)
Âge (années), moyennes (SD)	33.3 (10.7)	33.5 (10.0)	33.0 (10.7)	33.9 (11.1)
Durée LS (années)*, médiane (IQR)	7.8 (4.9, 11.2)	7.3 (4.2, 11.1)	0.9 (0.2, 4.3)	1.1 (0.1, 5.6)
Durée NL (années)*, médiane (IQR)	5.5 (3.3, 8.7)	5.1 (2.8, 7.9)	0.1 (0.1, 0.2)	0.1 (0.1, 0.2)
Classe NL, n (%) Classe III ou IV Classe III ou Class IV + V Classe V	 44 (58.7) 21 (28.0) 10 (13.3)	 40 (53.3) 21 (28.0) 14 (18.7)	 88 (59.5) 34 (23.0) 26 (17.6)	 86 (58.1) 40 (27.0) 22 (14.9)
uPCR (g/g), moyenne (SD)	3.5 (3.0)	3.9 (3.3)	3.5 (3.8)	2.9 (2.4)
uPCR catégorie, ≥3 (g/g), n (%)	31 (41.3)	36 (48.0)	61 (41.2)	55 (37.2)
DFGe (ml/min/1.73 m^2), moyenne (SD)	102.1 (43.0)	96.9 (40.0)	100.4 (42.7)	101.6 (36.5)
Score SLEDAI-S2K, moyenne (SD)	11.8 (4.2)†	12.0 (5.0)	12.4 (5.1)	12.7 (5.4)
Concentration BLySn patients (%); (ng/ml)‡, moyenne (SD))	62 (82.7) 0.8 (0.5)	68 (90.7) 0.9 (0.9)	127 (86.4)§ 0.7 (0.6)	120 (81.1) 0.8 (1.3)
Dose d'équivalent-prednisone quotidienne moyenne (mg/day), moyenne (SD)	57.3 (65.9)	63.9 (103.2)	80.2 (156.3)	67.8 (98.1)
Bolus de corticoïdesà l'induction (500−3000 mg/bolus), n (%)	31 (41.3)	28 (37.3)	66 (44.6)	48 (32.4)
Induction avec MMF, n (%)	53 (70.7)	48 (64.0)	111 (75.0)	116 (78.4)
Induction avec CYC, n (%)	22 (29.3)	27 (36.0)	37 (25.0)	32 (21.6)

*Durée définie comme (date de début dutraitement – date du diagnostic + 1)/365,25; †n=74; ‡chez les patients don't les taux de BLyS sont supérieurs à la LOQ; §N=147.
BLyS = B lymphocyte stimulator; CYC = cyclophosphamide; DFGe = Débit de filtration glomérulaire estimé; IQR = intervalley interquartile; IV = intraveineux; NL = néphropathie lupique; LOQ = limites de quantification; MMF = mycophenolate mofétil; SD = écart-type; SLEDAI-S2K = SLE Disease Activity Index-2000; LS = lupus systémique; uPCR = rapport protéine/creatinine urinaire.

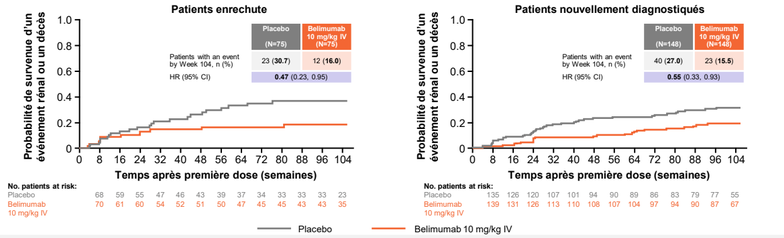
Tableau 2 : Critères d'efficacité principal et secondaire majeur PERR et CRR à la semaine 104 (post hoc)

		Taux de réponse, n/N (%)		Différence du traitement vs placebo, %	OR (95% CI)
		Placebo	Belimumab 10 mg/kg IV		
PERR	Rechute	17/75 (**22.7**)	27/75 (**36.0**)	**13.3**	**2.31** (1.07, 5.01)
PERR	Nouvellement diagnostiqué	55/148 (**37.2**)	69/148 (**46.6**)	**9.5**	**1.36** (0.85, 2.20)
CRR	Rechute	8/75 (**10.7**)	17/75 (**22.7**)	**12.0**	**3.11** (1.16, 8.31)
CRR	Nouvellement diagnostiqué	36/148 (**24.3**)	50/148 (**33.8**)	**9.5**	**1.49** (0.88, 2.51)



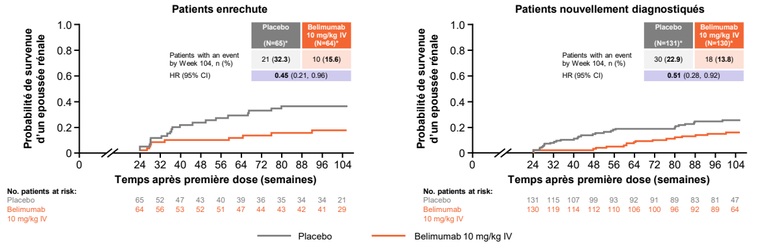
L'OR et le CI à 95 % proviennent d'un modèle de régression logistique exécuté au niveau du sous-groupe pour la comparaison entre belimumab et placebo avec les covariables du groupe de traitement, du traitement d'induction (CYC ou MMF), de l'origine ethnique (Africaines noires ou autres), de l'uPCRet du DFGeà baseline. CRR = réponse rénale complète; CI = intervalle de confiance; CYC = cyclophosphamide; DFGe= débit de filtration glomérulaire estimé; IV = intraveineux, MMF = mycophénolate mofétil; OR = odds ratio; PERR = réponse rénale d'efficacité primaire; uPCR= rapport protéine/créatinine urinaire.

Figure 1: Autre critère d'efficacité – Délai avant survenue d'un événement rénal/décès à la semaine 104 (post hoc)



Les IPD/TF non liés à une maladie rénale/WD ont été censurés. Les HR et CI à 95 % sont issus du modèle à risques proportionnels de Cox pour la comparaison entre belimumab et placebo, ajustés en fonction du traitement d'induction (CYC vs MMF), de l'origine ethnique (ascendance africaine noire vs autre), de l'uPCR et du DFGe à baseline. CI = intervalle de confiance; CYC = cyclophosphamide; DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé;
HR = hazard ratio; IPD = arrêt du produit expérimental; IV = intraveineux; MMF = mycophénolate mofétil; TF = échec du traitement; uPCR = rapport protéines/créatinine urinaire; WD = sortie d'étude.

Figure 2 : Autrecritère d'efficacité – Délai avant survenue d'une poussée rénale, sem 24 –104 (post hoc)



Les valeurs de la semaine 24 sont utilisées comme base de référence dans la définition de la poussée rénale. Les IPD/TF non liés à une maladie rénale/à une DT ont été censurés. Les HR et CI à 95% sont issus du modèle de risques proportionnels de Cox pour la comparaison entre belimumabet placebo, ajustés pour le traitement d'induction (CYC vs MMF), l'origine ethnique (ascendance africaine noire vs autre), l'uPCR à la semaine 24 et le DFGeà la semaine 24. CI = intervalle de confiance; CYC = cyclophosphamide; DFGe= débit de filtration glomérulaire estimé; HR = hazard ratio; IPD = arrêt du produit expérimental; IV = intraveineux; MMF = mycophénolatemofétil; TF = échec du traitement; uPCR= rapport protéines/créatinine urinaire; WD, sortie d'étude.

Conclusions

- Dans les deux sous-groupes de patients NL, en rechute ou nouvellement diagnostiqués, une plus grande proportion de patients traités par belimumab a atteint la réponse rénale d'efficacité primaire (PERR) et la CRR à la semaine 104 par rapport aux patients sous placebo.
- Le risque de survenue d'un événement rénal/ décès jusqu'à la semaine 104 ou de nouvelle poussée rénale entre la semaine 24 et la semaine 104 était plus faible chez les patients sous belimumab *versus* placebo dans les 2 sous-groupes (en rechute ou nouvellement diagnostiqués).
- Bien que les résultats de cette analyse aient démontré un bénéfice du belimumab indépendamment du statut 1ère poussée ou rechute rénale, une amélioration plus importante de la réponse rénale a ét éobservée chez les patients en rechute *versus* les patients nouvellement diagnostiqués. Pour laprévention des événements rénaux/décès et des poussées rénales, des bénéfices similaires dubelimumab *versus* placebo ont été observés dans les deux sous-groupes.

Mentions

- Les auteurs tiennent à remercier les patients et leurs familles, les investigateurs et le personnel de GSK qui ont participé à ces études.
- Cette étude (GSK Study BEL114054 ; NCT01639339) a été financée par GSK. Le soutien éditorial pour le développement de la présentation et du poster a été fourni par Olga Conn, PhD, de Fishawack Indicia Ltd, UK, qui fait partie de Fishawack Health, et Paragon, UK, financé par GSK. **ZA** a reçu un soutien à la recherche par GSK et Roche et a reçu des honoraires de consultant par GSK, AstraZeneca, Amgen et Kezar. **HJA** a reçu des honoraires de consultant par GSK, Novartis, AstraZeneca, Janssen, Kezar, Bayer, PreviPharma, Idorsia et Boehringer, et des honoraires de GSK, Novartis, AstraZeneca, Janssen, Kezar, Bayer, PreviPharma, Idorsia, Boehringer, Lilly ; conseiller scientifique/membre de l'ERA-EDTA et éditeur associé au JASN et NDT. **BHR** a reçu des honoraires de consultant de GSK. **MHZ** a reçu des honoraires de consultant de GSK, AstraZeneca et Roche. **AMal** a reçu des honoraires de consultant de GSK et Roche. **KH** a reçu des honoraires de consultant de GSK. **AJL, JG, AMad, YG** et **DAR** sont des employés de GSK et actionnaires de ce laboratoire. **TGR** était un employée de GSK et détenait des actions et des parts de l'entreprise au moment de l'étude. **Présentatrice declaration: Jessica Mogoro** est un employé de GSK et actionnaires de ce laboratoire.
- Contenure produit de l'ASN kidney Week, du 25 octobre au 7 novembre 2021. Hans-Joachim Anders, Brad Rovin, Ming-Hui Zhao, Ana Malvar, Keiju Hiromura, Angela R Jones-Leone, Tania Gonzalez Rivera, Jennifer Gilbride, Anuradha Madan, Yulia Green, David Roth. Effects of Belimumab (BEL) on Renal Outcomes in Patients With Relapsed and Newly Diagnosed Active Lupus Nephritis (LN). *J Am Soc Nephrol*. 2021;32:48.

Références

1. Anders HJ, Saxena R, Zhao MH et al. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:7;
2. Parikh SV, Rovin BH. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:2929−39;
3. Tamirou F, Houssiau FA. *J Clin Med*. 2021;10:670;
4. Weidenbusch M, Römmele C, Schröttle A et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:106−11;
5. Furie R, Rovin BH, Houssiau F et al. *N Engl J Med*. 2020;383:1117−28.

Présenté au congrès annuel de la Société Française de Néphrologie, Dialyse et Transplantation, Rennes, France, 4–7 octobre 2022 | Présenté par le Jessica Mogoro au nom des auteurs avec leur permission.